



Title	非アルコール性脂肪性肝疾患における肝マクロファージ炎症および線維化進行バイオマーカーの探索〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	坂本, 譲
Description	配架番号 : 2529
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14064号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77939
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuzuru_Sakamoto_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 坂本 譲

審査担当者	主査	教授	坂本	直哉
	副査	准教授	七戸	俊明
	副査	教授	本間	明宏
	副査	教授	南須原	康行

学 位 論 文 題 名

非アルコール性脂肪性肝疾患における肝マクロファージ炎症および線維化進行
バイオマーカーの探索

(Study on biomarker of liver macrophage activation and advanced fibrosis in
patients with non-alcoholic fatty liver disease)

申請者は、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)患者における soluble sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-7 (sSiglec-7)の意義について臨床検体を用いた検討を行い、NAFLD 患者血清中における sSiglec-7 の上昇が、肝線維化や肝内炎症の進行と関連することを明らかにした。その結果を踏まえ、肝組織検体および培養実験系を用いて、血清中の sSiglec-7 産生の機序や、NAFLD 患者の肝線維化進行症例に対するバイオマーカーとしての有用性や新規治療法への応用について検討を行った。

審査は 2 回に分けて行われ、1 回目は主査坂本と副査の七戸准教授、本間教授、2 回目は副査の南須原教授により行われた。

1 回目の審査にあたり、まず副査の本間教授から、NAFLD 患者の病勢を反映する非侵襲的バイオマーカーについて質問があり、申請者は、肝臓の脂肪化、炎症、およびバルーニングといった NAFLD の病勢を示しうるマーカーとして明確なものは知られていないと回答した。続いて、Siglec-7 に着目した理由について質問があり、申請者は、Siglec-7 は本来、発現する免疫細胞の働きを抑制する作用が知られており、免疫チェックポイントとしての可能性に着目したこと、また sSiglec-7 のバイオマーカーとしての意義に着目したと回答した。肝線維化進行症例における sSiglec-7 の意義と他疾患での報告について質問があり、申請者は、既存のマーカーのみでは不十分である現状に sSiglec-7 を加えることによる拾い上げの拡大、特異度が高いことを利点とした肝線維化進行診断が可能となること、また、HIV 感染患者、HBV/HCV 感染患者での報告は認めるものの、その他肝疾患領域を含めた臨床における sSiglec-7 の報告は非常に少ないと回答した。次に、副査の七戸准教授より、学位論文において、引用図の文献に関する記載がないとの指摘があり、申請者は追記すると回答した。また、LPS や炎症性サイトカインといった各因子が細胞表面の膜型 Siglec-7 に及ぼす機序について質問があり、申請者は、LPS 添加の際にはヒト単球由来マクロファージ

の膜型 Siglec-7 の発現が低下し培養上清中の sSiglec-7 が上昇する一方で、TNF- α や IL-18 添加の際には膜型 Siglec-7 の発現および培養上清中の sSiglec-7 がともに上昇する、といったように、因子により sSiglec-7 産生の機序が異なる可能性があることまで確認できたが、細胞間レベルでの検討は行えていないため今後の検討課題であると回答した。また、sSiglec-7 の機能について質問があり、申請者は、様々な免疫細胞に対する sSiglec-7 添加実験を行ったが明らかな機能的作用は見い出せず、これまでに sSiglec-7 の機能について報告がないことから、未だ機能を有するかについては不明であると回答した。最後に主査坂本より、NAFLD は様々な因子が複合的に作用することによって病態が形成されるが、sSiglec-7 が最も反映しているのは何かについて質問を行い、申請者は、sSiglec-7 は肝線維化進行の基盤となる肝内マクロファージの炎症を最も反映していると回答を得た。また、sSiglec-7 と他の sSiglecs や既存のマーカーとの有利性について質問については、申請者は他の sSiglecs として sSiglec-1, -9 を測定したが NAFLD の病態と関連するものは sSiglec-7 のみであったこと、他の既存のマーカーとの比較については sCD163、YKL-40、FIB-4 などと比較検討したと回答した。NAFLD の肝線維化との関連の程度について質問があり、申請者は、F stage ごとの解析も行い、sSiglec-7 は F 4 となって顕著に上昇すること、肝線維化との関連は既存のマーカーと比較すると鋭敏ではなく、むしろ肝内マクロファージの炎症を反映するマーカーとしての意義が強いと回答した。Soluble Siglec-7 のドラッグターゲットとしての可能性について質問があり、申請者は、sSiglec-7 を添加することによって本来 Siglec-7 を発現していない細胞にも Siglec-7 発現がみられたという結果があり、sSiglec-7 が各細胞に発現しているシアル酸に結合することで、シアル酸のリガンドとしての働きを抑制する可能性があると回答した。最後に、今後より詳細に細胞 subset をみることが出来るマサイトメトリーでの検討を提案され、今後の検討課題として取り組むと回答した。別日 2 回目の審査にあたり、副査の南須原教授より、まず学位論文 8 頁の「繊維化」についての誤字の指摘があり、申請者は「線維化」に修正すると回答した。続いて、薬剤による肝線維化の除外について質問があり、申請者は、明らかな薬剤性肝障害の症例は除外しており、既知の薬剤で肝線維化が生ずるといった報告はこれまでになく、今回の検討においても薬剤による影響と明らかにいえるものは存在しなかったと回答した。Decision tree の解析方法について質問があり、申請者は、Decision tree アルゴリズムとは、ある群において「どの説明変数が目的変数にどのように効果があるのかを視覚的に表現するアルゴリズム」であると回答した。

この論文は NAFLD 患者の肝線維化を含めた病態進行における血清 sSiglec-7 のバイオマーカーとしての有用性を示した点において高く評価され、肝内マクロファージにおける Siglec-7 発現ならびに sSiglec-7 産生細胞と機序という新たな知見が得られたことで、肝内マクロファージの炎症に着目した新しい NAFLD 診断・治療への発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。